

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

U. E. R. DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1971

Thèse N°

104

THÈSE

pour

le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

CADOT Michel, René

Né le 5 Août 1944

à PARIS-8°

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA BLÉOMYCINE DANS LE DOMAINE DERMATOLOGIQUE

Vu le Président de l'U.E.R.

Président de Thèse : Monsieur J. HEWITT, Professeur

Année 1971

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

CADOT Michel René

né le 5 août 1944 à PARIS 8ème

Présentée et soutenue publiquement le 19

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA
BLEOMYCINE DANS LE DOMAINE
DERMATOLOGIQUE.

Vu le Président de l'U.E.R

Président : M.J. HEWITT Professeur



A notre Maître,

le Professeur J. HEWITT

Ses attentions et son indulgence

m'ont été des aides précieuses.

Qu'il trouve ici l'expression

de ma profonde reconnaissance.

INTRODUCTION

C'est dans le service de notre regretté maître le Dr BRET, que nous avons réellement pris contact avec l'étude de la chimiothérapie des cancers. Les produits antimitotiques "vedettes" de l'époque étaient le Methotrexate et l'Actinomycine D et il nous souvient quel souffle d'espoir sous-tendait l'expérimentation de ces deux produits.

Cet espoir nous l'avons retrouvé à notre arrivée dans le service de Dermatologie de notre maître le Pr HEWITT, il s'appelait "Bléomycine" et nous venait du Japon entouré déjà de l'auréole d'une vaste expérimentation clinique.

Nous avons suivi en deux ans les applications de cet antibiotique, antimitotique, dans le domaine de la dermatologie, et c'est le fruit de nos observations que nous nous proposons de rapporter.

Il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.

Enfin, il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.

Il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.

Enfin, il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.

Il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.

Enfin, il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.

Il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.

Enfin, il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.

GENERALITES

-O-O-O-O-

Il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.

Enfin, il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.

Il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.

Enfin, il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.

Il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.

Enfin, il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.

Il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.

Enfin, il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.

Il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.

Enfin, il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.

Il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.

Enfin, il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.

Il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.

Enfin, il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.

Il est à noter que les résultats obtenus sont en accord avec ceux de la littérature.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553006_0003

ISOLEMENT DE LA BLEOMYCINE

Beaucoup d'antibiotiques ayant une forte toxicité pour l'animal et inhibant la croissance des cellules mises en culture, H. UMEZAWA a pensé que des microorganismes pourraient produire des composés ayant une action inhibitrice sur la croissance des cellules et a entrepris en 1951 l'étude des antibiotiques antitumoraux (34). De 1952 à 1956 cet auteur a découvert 20 antibiotiques antitumoraux dont la kanamycine et la phléomycine produite par un streptomyces verticillus dont 10 variétés furent isolées.

Un mélange de ces différents composés s'est montré actif sur les tumeurs solides et ascitiques d'Ehrlich et le sarcome 180. Mais chez le chien les phléomycines se montrèrent toxiques de façon irréversible, pour le rein.

Une étude fut alors entreprise dans le groupe des antibiotiques ayant des propriétés physiques proches de la phléomycine. Une souche de streptomyces (B.80-82) fut alors isolée, qui bien que légèrement différente de celle qui produisait la phléomycine fut classée dans le groupe des streptomyces verticillus. Une première fraction dénommée A fut étudiée qui n'était pas toxique pour le rein, mais l'était en revanche pour le foie, comme le montra l'expérimentation chez le chien.

Un deuxième groupe fut dénommé bléomycine B et ultérieurement les deux groupes A et B furent subdivisés en bléomycine A (de A₁ à A₆) et bléomycine B (de B₁ à B₅). A₂ et B₆ furent isolés ensuite (33).

- L'étude clinique a utilisé un mélange ainsi constitué :

Bléomycine A₂ : 55 à 65 %.

B₂ : 20 à 30 %

A'₂ : 1 à 10 %

A₁ : 1 à 10 %

PROPRIETES PHYSIO-CHIMIQUES :

Toutes les bléomycines sont solubles dans l'eau et le méthanol.

"La" bléomycine se présente sous la forme d'une poudre blanche ou jaunâtre dont les solutions aqueuses sont stables, ce qui permet une conservation satisfaisante à la température normale pendant un an sans que les propriétés thérapeutiques ne soient altérées.

La bléomycine A₂, composé principal de la "bléomycine" utilisée en clinique est dotée d'un poids moléculaire de 1400 ; elle comprend :

1° Une partie peptidique constituée de 6 acides aminés. Parmi ces acides aminés, 4 sont nouveaux :

- l'acide 3 Amino, 2 hydroxy, 1 méthyl valérique
- la B carboxyhistidine
- un acide aminé bithiazolé
- un acide aminé dérivé de l'acide propionique.

La partie responsable de l'absorption dans l'ultraviolet à 230 m μ correspond à l'acide aminé bithiazolé (16) provenant semble-t-il de la réunion de deux molécules de cystéine et d'une molécule de β aniline.

2° Une partie glucidique, d'un poids moléculaire de 400, composé de L. GULOSE (isolé pour la première fois d'un produit naturel et d'un dérivé du mannose) (28).

Toutes ces particularités font de la bléomycine A₂ une glyco-protéine nouvelle.

Les différentes variétés de bléomycine diffèrent par leur portion aminée.

Il s'agit de la putrescine pour A₂, de la spermidine pour A₅ et de la spermine pour A₆. En ajoutant au milieu de culture les amines correspondantes, on peut orienter de façon préférentielle la synthèse par la streptomycine de telle ou telle variété de bléomycine.

L'ACTION ANTITUMORALE :

La bléomycine possède une activité antitumorale parallèle à son activité antimicrobienne (12). Cette dernière qui s'étend des germes Gram + et - aux bacilles acido alcool-résistants permettra un dosage de la bléomycine (9).

L'étude antitumorale a porté départ sur la tumeur d'Ehrlich rendue ascitique par LOEWENTHAL et JAHN en 1930 (22), ainsi que sur le sarcome 180 (34).

Une étude de la répartition de la bléomycine a été effectuée en mesurant l'activité antibiotique vis à vis du bacillus subtilis des produits de broyat de différents organes (34).

Mises à part les fortes concentrations trouvées dans le rein et les voies urinaires (dues à la présence d'urine dans les broyats), les concentrations les plus élevées ont été retrouvées au niveau des poumons et de la peau.

Ces études "qualitatives", puisque l'activité antibiotique est parallèle à l'activité antimitotique ont complété des études quantitatives utilisant de la bléomycine tritiée.

Ce nouvel antibiotique se montra de plus un inhibiteur efficace du développement des épithéliomas induits par badigeonnage au méthylcholanthrène, mais non actif contre les sarcomes produits par l'injection sous cutanée de la même substance.

Des études comparatives menées entre les concentrations de la bléomycine dosées par radioactivité et celles obtenues par l'action antibactérienne, ont montré que seule cette dernière technique révélait la bléomycine encore capable d'une action antitumorale.

On retrouve par la méthode antibactérienne de la bléomycine au niveau des épithéliomas mais non dans les sarcomes expérimentaux (36).

Ceci suggère que l'action dans les épithéliomas spinocellulaires humains est due à une forte concentration tumorale associée à un taux d'inactivation très bas. Des concentrations élevées, associées à des taux d'inactivation bas furent retrouvés au niveau de la peau et des poumons de souris atteintes de tumeurs de ces organes (34). Le taux d'inactivation diminuant avec l'âge, la concentration "utile" variant en raison inverse, il fallait s'attendre à des effets secondaires, pulmonaires et cutanés, plus fréquents chez les sujets âgés (34).

Pour déterminer quel peut être le champ d'application d'un produit antitumoral, on peut se fonder sur des analogies existant entre les cancers expérimentaux et les cancers humains, bien que l'on connaisse mal les relations qui les unissent.

On peut aussi sachant que ces produits inhibent ou entravent généralement la synthèse des acides nucléiques ou des protéines rechercher quel type de tissus ou d'organe fixent le produit à la plus haute concentration tout en ayant les plus fortes capacités d'activation ou les plus

faibles d'inactivation.

Au sein de la famille de la bléomycine des divergences existent à ce sujet entre les diverses fractions (34) :

- B₂ est plus rapidement inactivée dans le poumon que A₂, ce taux d'inactivation étant chez l'animal indépendant de son âge.

- B₂ est plus rapidement fixée que A₂ au niveau du squelette ; elle y est moins rapidement inactivée.

- B₂ et A₂ sont fixées toutes deux à haute concentration au niveau des épithéliomas, mais B₂ est inactivée de façon plus rapide.

Ces études permettront sans doute un jour une chimiothérapie "à la carte" plus sélective et spécifique de certaines tumeurs.

MECANISME D'ACTION DE LA BLEOMYCINE.

Le, ou les mécanismes d'action, sont mal connus.

Ayant constaté que la bléomycine inhibait l'incorporation de thymidine tritiée dans les cellules HeLa, H. UMEZAWA (35) pensa qu'il y avait inhibition de la synthèse des acides desoxyribonucléiques, ceci à concentration moyenne (23).

A concentration plus faible, la bléomycine est inhibitrice des mitoses, en réagissant sur l'A.D.N., en présence de composés possédant des fonctions - S H. Ceci est vrai expérimentalement même à des concentrations aussi faibles que 0,1 μ g/ml. Ces altérations que produit la bléomycine au sein de l'A.D.N. sont reflétés par l'abaissement de son point de fusion (19). Contrairement à d'autres antibiotiques antimitotiques (20) tels l'Actinomycine D ou la Phléomycine, qui élèvent le point de fusion de l'A.D.N., la bléomycine, en milieu possédant, ou ayant possédé, des groupes sulphydriles abaisse ce point de fusion.

Ceci suggère que pour qu'il y ait réaction bléomycine - A.D.N. il faille au paravant une réaction A.D.N. - sulfhydriles.

Cet effet étant obtenu à des concentrations identiques à celles qui inhibent in vitro la synthèse de l'A.D.N. de cellules saines, on peut penser que l'action de la bléomycine sur l'A.D.N. est le support de son effet antimitotique.

Poussant plus loin leurs recherches, H. UMEZAWA et ses collaborateurs (26) ont montré que la bléomycine provoquait une scission entre les deux chaînes de l'A.D.N., se liait ensuite aux chaînes ainsi isolées ou bien à l'A.D.N. intact. L'affinité pour les chaînes désassemblées était cependant supérieure à celle pour l'A.D.N. intact.

L'Actinomycine D, la Mitomycine C, la Chromomycine A₃, se lient également in vivo et in vitro à l'A.D.N, ayant pour effet d'inhiber les synthèses nucléiques ou de provoquer des ruptures au sein de l'A.D.N. Mais dans le cas de la bléomycine, l'affinité pour les chaînes dépareillées, est supérieure à celle pour l'A.D.N intact, tandis que pour les autres antibiotiques la persistance d'une structure hélicoïdale non modifiée conditionne leur liaison.

La molécule de bléomycine viendrait probablement s'insérer entre les deux chaînes de l'A.D.N. (20). Cet A.D.N ainsi modifié est facilement réduit par l'A.D.N ase en A.D.N. de poids inférieur ; les cellules cultivées en présence de bléomycine possèdent des A.D.N. de petit poids moléculaire (38).

H. UMEZAWA (34), à propos de l'inactivation rapide existant au niveau de la moelle, citait l'expérience de Dr HIRAKI dans laquelle celui-ci a pu faire pousser des cellules de la moelle osseuse dans des milieux contenant une forte concentration de bléomycine.

ACTION ANTITUMORALE EXPERIMENTALE.

Elle a porté sur de nombreuses tumeurs expérimentales :

- carcinomes d'Ehrlich et dérivés
- sarcome 180 et dérivés
- tumeurs ascitiques virales (virus de Friend)
- leucémie 1210 de la souris
- sarcome de YOSCHIDA du rat... L'action fut jugée sur la prolongation de la survie. Elle fut plus marquée pour les tumeurs sous-cutanées que pour les tumeurs profondes.

ACTIVITE TERATOGENE.

Elle a été étudiée chez la souris et la rate gestantes (17).

A forte concentration (3 - 5 mg/kg), il y eut quelques morts foetales et quelques malformations, sans altération de la croissance des souriceaux arrivés à terme.

L'étude chez les rates, menée à des concentrations plus faibles, n'a pas produit de perturbation de la gestation ; il y a eu quelques retards à l'ossification du fœtus.

Administrée au nouveau-né, il a été observé quelques cas d'hydronéphrose témoignant d'une action inhibitrice sur la croissance.

METABOLISME

Chez l'animal (5), (6), quelque soit le mode d'administration, la bléomycine passe rapidement dans la circulation et est secrétée dans les urines en majeure partie dans le courant des 24 premières heures.

Elle se concentre au niveau de la peau, des poumons, du péritoine et du système lymphatique (38).

Elle se concentre de façon très importante au niveau des cellules épithéliomateuses, peu au niveau des sarcomes, où elle est presque entièrement inactivée.

Par voie intramusculaire, la concentration sanguine est réduite au tiers, comparativement à la voie veineuse mais la décroissance est plus lente.

Dans la tumeur, des concentrations élevées sont vite atteintes, mais tombent rapidement une à deux heures après l'administration parentérale.

Il a été signalé (7) un taux de bléomycine, dans le pus et les excréments recueillis au niveau de la tumeur bien supérieur à celui du sang pendant au moins 6 heures à la suite de son administration.

PRESENTATION.

- La bléomycine pour injection intraveineuse ou intramusculaire se présente sous forme de sulfate de bléomycine, une ampoule correspondant à 15 mg de bléomycine.

- la pommade que nous avons utilisée était ainsi composée :

-
- :
:- Bléomycine 1 ampoule : 15 mg
 - :
:- Huile de vaseline épaissie : 0,2 ml
 - :
:- Vaseline q.s.p. : 15 g
 - :
:.....

E T U D E C L I N I Q U E

-O-O-O-O-

Les cas cliniques que nous rapportons correspondant à des modes d'utilisations différentes de la bléomycine, nous les avons regroupées ainsi :

- utilisation de la bléomycine par voie générale, dans le domaine carcinologique.
- utilisation de la bléomycine par voie générale, pour des affections non cancéreuses.
- utilisation de la bléomycine par voie locale, pour des affections du domaine carcinologique.
- utilisation de la bléomycine par voie locale, pour des affections non cancéreuses.

Premier cas :

Mr M... Pierre, né en 1911, manoeuvre en chômage, consulte pour la première fois dans le service le 3 novembre 1969 pour une tuméfaction de la face latérale droite de la verge succédant à une augmentation de volume du gland, associée à un paraphimosis infecté dont le début semble remonter à juillet 1969.

L'examen clinique ne laisse aucun doute quant à la nature maligne de cette tumeur et le malade est hospitalisé le 4 novembre dans le service du Pr HEWITT, alors situé à l'Hôpital Broca.

Dans les antécédents on note en 1939 un chancre balano préputial, avec paraphimosis, et sérologie positive, traité par injections intraveineuses de cyanure suivies de novarsénobenzol puis de quinby.

L'anamnèse ne donne aucun élément. A l'entrée dans le service cet homme d'un mètre cinquante cinq, qui pèse 48 kg, présente un état général moyen.

L'examen clinique révèle l'existence d'un débord hépatique de trois travers de doigt sous le gril costal, surtout développé au niveau du lobe gauche ; la surface est lisse mais le bord inférieur est tranchant et dur.

L'auscultation est normale.

On note l'existence d'une pâleur conjonctivale marquée.

La lésion se présente comme une masse bourgeonnante de la face latérale du fourreau, à droite, mesurant un centimètre cinquante sur un demi-centimètre, bordée sur ses pôles supérieurs et latéraux de deux ulcérations profondes. La verge est le siège d'un phimosis ; les lésions sont très infectées. Il existe de plus une adénopathie inguinale gauche, dure, non inflammatoire de la taille d'une grosse olive.

La tumeur n'est douloureuse que lors des mictions, il n'existe pas de brûlures mictionnelles. Un traitement local antiinfectieux (bains de Permanganate et pommade staphylomycine) est immédiatement entrepris de même qu'un bilan préchimiothérapique.

L'histologie confirme le diagnostic clinique :

"Il s'agit d'un épithélioma spinocellulaire présentant tantôt des aspects Boweniens mais végétants, tantôt des aspects de carcinome épidermoïde différencié, mature, kératinisant".

La numération formule sanguine montre une anémie importante à 2.250.000, le nombre des globules blancs est de 10.200

avec 77 % de polynucléaires neutrophiles

3 % de polynucléaires éosinophiles

8 % de lymphocytes et 2 % de monocytes.

La V.S est à 100 à la première heure et 128 à la 24ème heure.

L'existence de cette anémie fait redouter un moment une dissémination cellulaire osseuse et retarde la mise en oeuvre du traitement.

Cette anémie est macrocytaire, une ponction médullaire ne montre pas de signes d'envahissement mais une moelle plutôt riche.

Le 18 novembre une numération montre que l'anémie se répare spontanément et progressivement, le nombre des globules rouges est de 3.200.000 avec hématocrite à 40 %, un taux d'hémoglobine à 12 g par litre.

La clef de cette anémie sera livrée quelques jours plus tard par la famille qui déclare que quinze jours avant l'hospitalisation le malade a présenté une hématomèse abondante, dont l'étiologie nous sera donnée par un examen radiologique de l'estomac qui montrera une image ulcéreuse du bulbe.

Entre temps le bilan est complété par :

- une radiographie pulmonaire qui montre des opacifications des ganglions sus claviculaires gauches sans lésion parenchymateuse évolutive.

- un bilan hépatique

thymol : 25 U.V.

Kunkelphenol : 20 U.V

Kunkel zinc : 100 U.V

De la Huerga Popper : 70 U.V

Gros 1,8 ml

Protides totaux 80 g/l

Cholestérol total 1,70 g/l

Bilirubine totale : 5 mg/°oo

Bilirubine directe : /

S G OT 7 mu/ml

S G PT 3 mu/ml

Une électrophorèse des protides :

Protides totaux 80 g par litre

Taux d'albumine : 49 % 39 g/l

Globuline α_1 : 4 % 3 g/l

Globuline α_2 : 8 % 6,5 g/l

Globuline β : 10,5 % 8,5 g/l

Globuline γ : 28,5 % 23 g/l

- La lymphographie montre une atteinte des ganglions inguinaux sans que pour cela on puisse affirmer la malignité de celle-ci, en effet une infection pourrait donner des images identiques.

Pendant les 18 jours qui ont précédé la mise en oeuvre du traitement par la bléomycine, le malade a pris 2 kilos, le nombre des globules rouges est passé à 3 millions 200 mille, localement on note une diminution nette du volume de la verge sous traitement antibiotique et antiseptique locaux.

Le 21 novembre 1969

Le traitement par bléomycine est entrepris à la dose de 1 injection d'une ampoule de 15 mg de bléomycine dans le courant d'une perfusion intraveineuse, une fois par jour pendant 10 jours, puis 3 fois par semaine jusqu'à une dose totale de 450 mg. Aucun autre traitement ne sera associé.

Dès le 22 novembre on note une température oscillante, dont le maximum à 38°5 se situe à 18 h soit 8 h environ après les injections qui par ailleurs sont très bien supportées. L'évolution locale sera suivie à l'aide de clichés et de contrôles histologiques successifs.

Quatre jours après le début du traitement (60 mg de bléomycine) les lésions restent infectées mais prennent un aspect beaucoup plus nécrotique, elles semblent s'étendre un peu, les deux ulcérations préexistantes au traitement tendent à confluer.

Il n'existe ni brûlure mictionnelle, ni hématurie aucun signe digestif ni cutané. Seule la température est oscillante avec un pic à 38°5 environ 8 h après l'injection. Le 5 décembre 1969, le malade a reçu 150 mg de bléomycine.

La suite du traitement se fera à raison de 3 injections d'une ampoule de 15 mg de bléomycine par semaine.

Un premier contrôle histologique est effectué :

"On ne peut plus identifier un carcinome dont il ne reste qu'un petit bourgeon superficiel dont la basale est encore un peu active. Mais l'essentiel du fragment est formé d'un derme remanié par des éléments fibroblastiques jeunes et contenant peut-être des éléments épithéliomateux en voie de nécrose, mais devenus méconnaissables".

Une fistule urinaire apparaît à ce moment à la partie supérieure du fourreau sur le bourgeon le plus ancien.

Un deuxième bilan hépatique donne des chiffres voisins de ceux du départ :

thymol : 36 U.

Kunkelphénol : 24 U.V

Kunkel zinc : 160 U.V

De la Huerga Popper : 66 U.V

Gros supérieur à 2 ml

Protides 80 g/l

Cholestérol 1 g/l

Bilirubine totale 4 mg/l

Bilirubine directe -

S G OT : 9 mu l/ml

S G PT : 4,5 mu l/ml

Le 10 décembre 1969

3.290.000 globules rouges

6.400 globules blancs

83 % de polynucléaires neutrophiles

5 % de poly éosino

10 % de lymphocytes

2 % de monocytes

Chaque injection de bléomycine est suivie d'une poussée fébrile à 38°, 8 h après l'injection. L'adénopathie inguinale gauche reste inchangée. Il n'y a ni troubles digestifs, ni respiratoires. C'est à cette époque, alors que le malade a reçu 180 mg de bléomycine qu'apparaissent au niveau des deux coudes des lésions érythémato-squameuses sur fond violine, ces lésions sont biopsiées :

"Hyperkératose simple avec kératose ostio sudorale. Epiderme légèrement épaissi mais paraissant de structure normale. Pas d'infiltration inflammatoire sous-jacente. Dilatation de nombreux capillaires et élastose importante".

Le 19 décembre 1969 :

Les injections sont régulièrement suivies d'une poussée thermique à 38°, sans frisson, ni malaise.

L'anémie se corrige lentement sans aucun traitement hématologique :

Globules rouges : 3.460.000

Globules blancs : 7.800

Polynucléaire neutro : 80 %

Polynucléaire eosino : 4 %

Lymphocytes : 15 %

Monocytes : 1 %

Pas de troubles digestifs, aucune autre lésion cutanée que celles des coudes déjà signalées.

localement : les bourgeons nécrotiques sont tombés spontanément et font, craindre la survenue d'hémorragies.

24 décembre : 270 mg de bléomycine.

Lésions très pigmentées de la peau des articulations métacarpophalangiennes identiques à celles des coudes, non prurigineuses prédominant au niveau de l'index de la main gauche.

Le 2 janvier 1970 : 300 mg de bléomycine. Aucun signe général.

Coude gauche : épiderme hyperplasique hyperkératosique avec orthokeratose feuilletée, irrégularité de la granuleuse, décoloration irrégulière des cellules du corps muqueux et de leurs noyaux avec éosinophilie. Aspect presque normal de la basale sauf en quelques points où les cellules sont pycnotiques. Enfin un conduit sudorifère est frappé de nécrose élective éosinophile presque totale à son abouchement dans l'épiderme.

Dans le derme : hyperplasie vasculaire discrète infiltrats inflammatoires et peut être un peu de subnécrose du collagène très éosinophile en certains points, atrophie discrète mais certaine des glandes sudoripares.

Le 6 janvier 1970 : Obstruction du canal de Sténon droit au cours d'un repas, l'examen radiologique ne montre pas de calcul, l'épisode est spontanément résolutif.

La numération formule sanguine :

globules rouges : 3.780.000

globules blancs : 8.200

Polynucléaires neutrophiles 77 %

Polynucléaires éosinophiles 1 %

Lymphocytes 20 %

Monocytes 2 %

Le 9 janvier 1970 : V.S à 6 - 15.

L'amélioration locale se poursuit mais d'adénopathie inguinale gauche n'a pas disparu.

Depuis quelques jours sont apparues des lésions brunâtres, arrondies, sans relief dans les paumes des mains surtout au niveau des éminences thénar.

Pas de troubles digestifs mais le malade est dépressif.

Le 19 Janvier 1970 : 420 mg de bléomycine :

Poussée fébrile à 38°8 avec symptomatologie pulmonaire : toux, gêne respiratoire discrète, mais pas de modifications de l'image pulmonaire.

Le 25 Janvier 1970 : la cure de bléomycine s'achève la dose totale a été de 450 mg, le malade sort de l'hôpital Broca.

Les conclusions de sortie sont les suivantes :

Le traitement a apporté une grosse amélioration, mais la fistule urinaire persiste, l'adénopathie inguinale gauche ne semble pas avoir disparu. Le malade est adressé au Dr Ennuyer à la fondation Curie pour Bétathérapie complémentaire sur la verge et l'adénopathie inguinale gauche.

Le 20 février 1970 : le malade revu avant bétathérapie permet de constater l'existence de lésions du fourreau qui sont encore érosives et bourgeonnantes.

Le 25 juin 1970 une lettre du Dr Ennuyer nous apprend que l'état de Mr. M... est aussi satisfaisant que possible avec disparition presque complète des adénopathies et désinfiltration considérable du pénis.

Le 9 Juin 1970 : une biopsie profonde est pratiquée en milieu chirurgical.

I - Fragments du gland :

Les trois fragments montrent d'une part un épiderme hyperplasique dont la basale montre quelques anomalies cellulaires. Au dessous un bourgeon épidermoïde présente d'assez nombreuses anomalies cellulaires et monstruosité dans cette basale.

Un autre petit fragment montre une volumineuse masse de carcinome épidermoïde frappée en totalité de nécrose avec cependant la conservation de quelques rares noyaux pycnotiques.

II - Fragments du prépuce :

Le fragment principal ne montre qu'un état inflammatoire diffus, assez riche en plasmocytes suivant une bande horizontale à quelques distance de l'épiderme aucune image de carcinome.

Un autre fragment montre une ulcération nécrotique reposant sur un énorme infiltrat plasmocytaire. Aucun élément carcinomateux.

Le 22 juin 1970 : le malade revoit le Pr HEWITT.

a) la surveillance devra se faire de mois en mois en cas de régression complète : ne rien faire, en cas de développement de petits bourgeons au niveau du gland ou d'épaississement du fourreau l'éventualité d'une nouvelle chimiothérapie doit être envisagée.

Le 29 juillet 1970 : le Dr BATAINI (service du Dr Ennuyer) fait part de sa relative satisfaction :

l'aspect est satisfaisant

les adénopathies semblent avoir disparu

Le malade est revu le 3 août puis le 22 septembre 1970, l'aspect étant inchangé.

Le 29 octobre 1970 :

A la suite d'un épisode de rétention aigue d'urine, l'amputation de la verge est envisagée et pratiquée, l'importance des bourgeons néoplasiques empêchant la montée d'une sonde, l'urètre est abouché au périnée ; la cicatrisation sera difficile au niveau des zones préalablement soumises aux radiations.

L'histologie montrait la persistance de l'épithélioma au niveau du gland mais pas d'infiltration au niveau des corps caverneux seulement un infiltrat de nature lymphoplasmocytaire. Le malade est hospitalisé à l'hôpital Tarnier en décembre 1970, il sortira quelques jours plus tard et sera alors soigné à domicile.

Deuxième cas clinique :

Mme P... Simone, 64 ans, présente des antécédents gynécologiques chargés :

en 1949 hystérectomie subtotale

en 1959 ablation du col restant et cobalthérapie

en 1965 récurrence vaginale de l'affection néoplasique ayant nécessité l'hystérectomie. Cette récurrence est traitée par bougie au radium.

Deux ans plus tard l'aspect vaginal n'est pas strictement normal et le saignement reprend. La malade est vue pour la première fois le 2 février 1970 :

l'examen clinique montre l'aspect d'un Bowen érosif très bien limité qui semble être en réalité l'extension en dehors de l'épithélioma d'origine cervicovaginale, les limites sont nettes, un frottis pratiqué le 20 janvier 1970, montrait un aspect de type III et certaines cellules du type IV de Papanicolaou.

La malade est alors mise à un traitement à la bléomycine par voie intraveineuse le 28.2.70 :

une injection de 15 mg tous les jours.

La numération formule sanguine avant traitement

globules rouges 4.600.000

globules blancs 4.100

Polynucléaires neutrophiles : 63 %

Polynucléaires éosinophiles : 0 %

Lymphocytes : 30 %

Monocytes : 7 %

Revue le 4 mars 1970 :

L'aspect est beaucoup moins rouge et verruqueux ; il existe quelques zones blanchâtres probablement nécrotiques.

Le 11 mars 1970 : L'amélioration est très nette avec nécrose superficielle en fausses membranes blanches sur toute la zone du Bowen. La malade est en bon état général quoiqu'un peu fatiguée.

Elle présente un état douloureux congestif, diffus des paumes et des doigts avec une teinte légèrement violacée, un aspect boudiné sans lésion en cocardes ni éruption bulleuse.

Elle a reçu à ce jour 180 mg de bléomycine.

Le 23 mars 1970 :

L'amélioration se poursuit avec nécrose superficielle sur la zone centrale et estompe de la partie périphérique.

Le traitement est arrêté le 26.3.1970 la malade a reçu 315 mg de bléomycine. Elle est fatiguée, a une température de 37°6 - 37°7 tous les jours sans perfusion qui monte à 38°6 les soirs de perfusion.

Elle présente une certaine inappétence, il n'a pas été observé de signes pulmonaires.

Les mains sont oedématisées, les paumes présentent une rougeur diffuse. On observe une teinte brune des coudes avec une légère hyperkératose.

A noter que l'amélioration se poursuivra après l'arrêt du traitement.

La malade est revue le 31 mars 1970, localement impression de guérison complète des 2/3 postérieurs de la circonférence ; les bords ont un aspect cicatriciel violacé ; la partie centrale est nécrotique.

La malade se plaint de fatigue, de nervosité et de perte de mémoire.

Les mains sont moins oedématisées, mais les zones kératosiques des coudes et des ischions semblent s'étendre et sont douloureux. Enfin on note une chute de cheveux importante.

La malade est alors adressée au Dr TOUBIANA qui devant la persistance de frottis classe IV et en dépit de la très bonne amélioration vulvaire, décide une curiothérapie vaginale de 25 mg de radium entre le 19 et le 25 mai.

La malade est revue le 11 juin. L'amélioration intravaginale est nette, mais au niveau de la vulve le bowen réapparaît en plusieurs points. Les frottis sont de classe III.

Le 17 septembre 1970.

Très bon état général, mais reprise d'une érosion vulvaire en nappe dont l'aspect rappelle celui des érosions observées à la suite des traitements par bléomycine avec peut être une extension dans quelques zones limitées. Un traitement par un nouvel antimitotique (le W 307) ne donnera aucun résultat.

La malade est revue en février 1971 où l'on constate une large nappe bowenienne occupant toute la vulve, érosive et fissurée en plusieurs points sans infiltration profonde. On lui prescrit alors des applications de pommade à la bléomycine.

Cas clinique numéro 3 :

Mr F... 46 ans.

Psoriasis vieux de 16 ans, suivi dans le service depuis 1966, très étendu. Ayant reçu de la corticothérapie par voie générale à plusieurs reprises et pendant plusieurs mois avant sa première visite, par ailleurs porteur d'un diabète insulino-dépendant.

En octobre 1966 : Buckythérapie : bons résultats pendant 8 mois.

Juillet 1967 : Début de traitement par immuran à la dose de deux comprimés par jour puis un demi comprimé ; bons résultats jusqu'en août 1967.

Le malade revu fin janvier est en remission complète grâce à un demi comprimé un jour sur deux d'immuran. Ce traitement sera stoppé en Mars 1969 à la suite de l'apparition d'une granulopénie. Ce traitement sera remplacé avec succès par le Methotrexate : 12 comprimés par semaine, jusqu'en septembre 1970 où son action s'épuise. Plusieurs tentatives de traitement sont alors faites sans succès : d'abord avec le W 307 (6 comprimés par jour), remplacé par le méthotrexate pendant 1 mois puis par le purinethol à la dose de deux comprimés par jour avec peu d'amélioration et apparition d'une anémie à 2.900.000 globules rouges et leucopénie à 2.500, le purinéthol est alors arrêté.

Le malade reprend six comprimés d'immurel lorsque son nombre de globules blancs atteint 5000 en décembre 1970.

En janvier 1971 : Au bout de deux semaines de traitement l'anémie s'aggrave à 2.950.000 globules rouges, le nombre de globules blancs passe à 1.700, l'arrêt de l'immurel est décidé en l'attente d'une remontée du nombre des globules rouges et des globules blancs avec l'aide d'une transfusion : le malade reçoit entre temps six injections intramusculaires de bléomycine qui ne permettent qu'un état stationnaire, sans regression des lésions du psoriasis.

L'immurel est repris le 25 janvier 1971, à la dose de deux comprimés par jour puis trois.

Cas clinique numéro 4 :

Mr A... Hamou, 47 ans, manoeuvre, est hospitalisé dans le service du Pr HEWITT en février 1971, pour une poussée d'un psoriasis apparu fin 1969.

Il s'agit d'un homme avouant de grosses intempérances, porteur de lésions très étendues de psoriasis atteignant les membres où elles sont très squameuses, le dos , l'abdomen, la verge, le gland. On note de plus d'énormes végétations vénériennes périanales comblant le pli interfessier qui semble le siège d'une surinfection à candida.

Ce malade a de plus des antécédents de tuberculose pulmonaire traitée en 1965.

Après 11 jours de traitements locaux sans résultat, tant sur le psoriasis que sur les végétations vénériennes, un traitement par bléomycine est entrepris ayant un double objectif : la cure du psoriasis et celle des végétations vénériennes.

Le seul traitement général sera de 15 mg de bléomycine en perfusion deux fois par semaine, pour les trois premières injections, le relais par la voie intramusculaire sera pris ensuite à la dose de 15 mg deux fois par semaine, chaque injection étant accompagnée d'une ampoule de polaramine et d'une ampoule de glutathiol injectées par voie intramusculaire.

Après la 4ème injection (60 mg de bléomycine) les plaques de psoriasis prennent une teinte violacée, mais ne sont pas douloureuses. Les végétations vénériennes diminuent de volume.

Après 135 mg de bléomycine (le seul traitement local consistant en application de vaseline salicylée à 5 %) les végétations vénériennes ont presque complètement disparu , le psoriasis est pratiquement guéri. On note l'apparition d'une dysidrose au niveau des doigts.

Le malade pendant la cure a pris 3 kg 500

- sa numération formule sanguine n'a pas varié
- il n'y a pas eu de poussées thermiques lors des injections
- aucun trouble digestif n'a été observé
- pas de lésions cutanées précoces ni tardives de la bléomycine, ni de lésions des phanères.
- l'image pulmonaire n'a pas varié
- l'état psychique est inchangé.

Cas clinique numéro 5 :

Mr O... Maurice 41 ans, consulte en novembre 1970 pour des papillomes de la verge et de la marge anale, déjà traités sans résultats par :

- pommade à la colchicine et applications de podophylline.

Malgré la notion d'échecs antérieurs on tente un traitement qui consistera en 7 applications de 5 heures à 10 jours d'intervalle, de podophylline avec un résultat faible.

Un traitement par bléomycine intramusculaire est alors institué :

- 3 injections de 7 mg 5 avec une ampoule de polaramine, chaque semaine, pendant trois semaines puis 15 mg chaque semaine, deux semaines de suite. Le malade a reçu au total 52,5 mg de bléomycine on a constaté une légère diminution de volume des papillomes.

Cas clinique numéro 6 :

Mme D... Marie-Louise, 60 ans.

Consulte en octobre 1970, pour une lésion de la face antérieure de la jambe gauche, existant et s'étendant lentement depuis 5 ans.

Cette lésion est arrondie, de 2 cm et demi de diamètre, à limite ourlée périphérique nette.

Elle est érythémateuse, recouverte d'une croûte. Il ne semble pas exister de perle, sauf peut-être en un point supérieur.

Le diagnostic clinique porté est celui d'épithélioma basocellulaire pagétoïde.

La biopsie de cette lésion révèle la coexistence sur le même fragment de trois aspects différents.

1° A une extrémité de la coupe, en bordure de l'épiderme, une prolifération formée de cellules très distinctes, suivant une ligne précise de l'épiderme sain, ressemble beaucoup à l'épithélioma pagétoïde ; cependant on y trouve de très nombreuses anomalies cellulaires, monstruosité et mitoses.

2° Au centre de la coupe, c'est en plein épiderme hyperplasique d'aspect presque sain que l'on voit à tous les niveaux des cellules volumineuses claires souvent en mitose, à noyaux parfois monstrueux : cet aspect étant celui d'un épithélioma de Borst - Jadassohn.

3° A l'autre extrémité de la coupe, l'image est typique d'une maladie de Bowen : carcinome indifférencié formé de cellules de toutes tailles, souvent monstrueuses et envahissant modérément l'épiderme.

CONCLUSION : Ce triple aspect ne peut s'expliquer que par la dégénérescence tantôt Bowénienne, tantôt pagétoïde d'une kératose. Cette malade reçoit une pommade à la bléomycine à appliquer chaque jour. Elle est revue vers le milieu de janvier 1971 : on note alors un bon résultat de la pommade qui a du être arrêtée pendant 8 jours à la suite d'une réaction inflammatoire étendue.

Il ne reste qu'une lésion plane, érythémateuse et pigmentée avec quelques points kératosiques ce qui par prudence fait conseiller la poursuite de l'application de la pommade un jour sur deux.

Cas clinique numéro 7 :

Mme B... Simone, 53 ans, porteuse d'épithéliomas multiples, récidivants du visage, est atteinte de psoriasis depuis l'âge de 18 ans.

Ce psoriasis a été traité par de multiples médications dont le psorhanol et l'apsoral, médication allemande, riche en arsenic et en cystine qui avait eu un effet favorable. Cette malade a reçu un moment un traitement par buckythérapie. Depuis 1963 cette malade a été atteinte de plusieurs épithéliomas baso-cellulaires des oreilles et de la tempe traités par chirurgie et rayons X.

Le jour de sa première visite en décembre 1966 elle présentait deux lésions croûteuses, une de l'oreille gauche à sa face postérieure dont l'image histologique était celle d'un épithélioma baso-cellulaire, l'autre de la face postérieure de l'oreille droite correspondant à une kératose évolutive. Ces deux lésions seront traitées par bétathérapie.

Dans le courant de l'année 1967 apparaissent deux récides discrètes à la face postérieure de l'oreille droite dont l'électrocoagulation aura facilement raison.

En 1968, le psoriasis reste modéré mais disséminé, en gouttes, avec atteinte du cuir chevelu. Entre temps les recherches de l'arsenic dans les cheveux (Pr FABIANI) donne un taux de 16 mg par kg, donc quantités très importantes, la normale étant en-dessous de 3 mg par kg.

On note l'apparition de trois nouveaux épithéliomas baso-cellulaires du cuir chevelu et rétroauriculaires droits. Ces lésions seront extirpées chirurgicalement.

En mai 1969, après avis favorable du Pr CAROLI : cette malade est traitée par méthotrexate à la dose de 25 mg par semaine, dans le but de blanchir son psoriasis et de tester une éventuelle efficacité contre la survenue de nouveaux épithéliomas. Ce traitement sera efficace sur le psoriasis jusqu'en mars 1970 où son efficacité diminue et n'empêchera pas la survenue de deux nouvelles lésions kératosiques qui seront électrocoagulées. Le méthotrexate est alors arrêté.

Le mois suivant apparaissent deux nouvelles lésions type épithélioma baso-cellulaire ulcéré, et kératose en nappe qui sont détruites par électrocoagulation.

- en Novembre 1970 : une pommade à la bléomycine est prescrite pour des kératoses débutantes au niveau de la nuque qui disparaissent sous ce traitement.

- en décembre 1970 : nouvelles lésions kératosiques du cuir chevelu et rétroauriculaire gauche pour lesquelles sont pratiquées des infiltrations de bléomycine et est ordonnée une pommade à la bléomycine.

Revue en février 1971 après une période où l'érosion était suintante et un élargissement de la plaque, celle-ci sous traitement antiseptique se refroidit et il ne restera plus qu'une plaque érythémato-cuivrée, sensible, sur laquelle la pommade continuera d'être appliquée.

Cas clinique numéro 8 :

Mme B... Ginette 50 ans, consulte au mois de novembre 1970 pour quatre petites lésions du visage.

1) au front existe du côté gauche, une lésion perlée de 2 mm de diamètre à centre croûteux, récidivée 3 ou 4 mois après un traitement à l'azote liquide effectué il y a un an et demi.

Cette lésion s'étend depuis 4 mois, le diagnostic clinique est celui d'épithélioma baso-cellulaire que confirme l'histologie.

2) Sur l'aile gauche du nez existe une petite plaque érythémato-squameuse de 3 mm de diamètre allongée verticalement, plate, sans perle, siégeant sous l'appui des lunettes. L'aspect clinique est plus en faveur d'une kératose que d'un épithélioma baso-cellulaire. L'histologie apprendra qu'il s'agit en fait d'un épithélioma sclérodermiforme.

3) A cheval sur l'arête nasale existe une petite zone érythémateuse, en regard d'une dépression osseuse (séquelle d'une intervention ancienne) et qui semble, presque à coup sûr, être une kératose.

4) Sur l'aile droite du nez, sous l'appui des lunettes existe une minuscule perle translucide correspondant à un épithélioma baso-cellulaire confirmé histologiquement et dont le traitement a été immédiat par ablation à la curette et électrocoagulation.

On note d'autre part que cette malade s'expose souvent au soleil bien qu'elle dise le tolérer assez mal.

Le traitement des deux épithéliomas qui persistent sera confié aux radiothérapeutes, tandis que celui de la kératose consistera en application de pommade à la bléomycine. A la fin du mois de mars, alors que le malade n'a procédé qu'à une application le soir et ce avec une certaine inconstance, la lésion kératosique du nez a disparu . Il n'y a pas eu d'irritation locale.

Cas clinique numéro 9 :

Mme L... Mary Jane 60 ans, présente en 1968 trois petites kératoses de la lèvre supérieure qui sont traitées par pommade au méthotrexate à 2 pour 1000.

Au bout de 4 mois il persiste une légère teinte rosée. Revue en janvier 1971, il existe une kératose de la lèvre supérieure qui correspondrait aux lésions déjà traitées, très améliorées mais non complètement guéries. Une pommade à la bléomycine est alors prescrite.

La kératose disparaîtra dans le courant du mois de février, la malade arrête d'elle-même les applications de pommade.

La survenue d'une croutelle sur l'ancienne zone kératosique, lors d'une exposition solaire au cours des vacances de Pâques, l'incitera à reprendre le traitement, la kératose disparaîtra à nouveau.

La pommade a toujours été bien tolérée localement.

Cas clinique numéro 10 :

Mme G.... Michelle 45 ans, est adressée pour des verrues plantaires récidivantes opérées plusieurs fois sans succès avec des suites douloureuses.

Vue pour la première fois en septembre 1969, une tentative à lieu avec ablation à la curette suivie d'électrocoagulation.

- une récurrence se produit en novembre 1969, traitée de même façon.
- une nouvelle récurrence en février 1970 : a nouveau ablation à la curette suivie d'électrocoagulation.
- la malade revue en avril déclare que la récurrence a eu lieu dès la cicatrisation, un traitement est entrepris par l'azote liquide.
- la malade revient en octobre 1970 pour récurrence.

Le traitement décidé est alors :

tout d'abord application pendant 3 semaines d'emplâtre rouge vidal.

Puis applications de pommade bléomycine et éventuellement infiltrations de bléomycine in situ.

Au bout de 3 semaines, on constate une amélioration nette.

Le traitement est poursuivi par pommade bléomycine.

Le 17 décembre 1970. L'amélioration persiste mais les verrues n'ont pas complètement disparu .

Le 8 janvier 1971. Début d'infiltrations au niveau des verrues par bléomycine.

Le 26 janvier 1971. Deuxième injection de bléomycine 15 mg dans 3 ml de sérum salé isotonique au niveau des 5 verrues plantaires. Les injections sont assez douloureuses et irritantes. Quelques semaines plus tard les verrues ont pratiquement disparu .

R.°	Indication (s) :	antérieur	voie	dose efficace	dose totale	+++	++	+	-	++ compl.
1	Epith. Spino verge Adéno + ?	-	I.V (perfusion)	180 mg	450 mg		•			R.X + chirurgie
2	Epith. du col exteriorisé	hysterectomie cobaltothérapie radium	I.V puis pommade	75 mg	315 mg		•			Radium vaginal
3	Psoriasis	multiples	I.M		90 mg				•	Reprise immuran
4	Psoriasis Veg. Ven.	Multiples Podo.	3. I.V puis I.M	60 mg 60 mg	135 mg		• •			
5	Veg. Ven.	Podo	I.M	37,5 mg	52,5 mg			•		
6	Epith. Pagetofide	-	Pommade				•			
7	(Epith. laso récidive) + xératoses	multiples	Infiltrat pommade				•			R.X/Baso
8	(épith. Baso) kératoses	azote liquide	pommade				•			R.X/baso
9	Kératoses	P.D Methotrexate	pommade				•			
10	verrues plan- taires	multiples	pommade et infiltrations					•		

EFFETS SECONDAIRES DE LA BLEOMYCINE

- 38 -

-O-O-O-O-

	:1	69: 2	64: 3	46 :4	47: 5	41 :
	: M. Pierre	: P. Simone	: Fol ...	: A... Hamou	: O... Maurice:	
OTALE	: 4 5 0 mg	: 3 1 5 mg	: 9 0 mg	: 1 3 5 mg	: 5 2 5 mg	:
JES	: Ethyl.	:	:	: Ethyl.	:	:
	: + ant tuber	:	:	: + ant tuber	:	:
ADMINISTRA-	: IV	: IV	: IM	: 3 IV puis IM	: IM	:
EVENTIF	: -	: -	: -	: Glutathiol	: Polaramine	:
	:	:	:	: + Polaramine	:	:
THERMIQUES	: + 15 mg	: + ?	: -	: -	: -	:
IGESTIFS	: Anorexie	: Anorexie	:	: a pris	: -	:
	: (fin traitement	: (fin traitement:	: -	: 3 kg	:	:
. CUTANÉES	: -	: -	: -	: -	: -	:
COQUES	:	:	:	:	:	:
. CUTANÉES	: + 180 mg	: + 180 mg	: -	: -	: -	:
NDAIRES	:	:	:	:	:	:
ECIE	: Calvitie	: + 315 mg	: -	: -	: -	:
	: antérieure	:	:	:	:	:
es ONGLES	: -	: -	: -	: -	: -	:
SYCHIQUES	: + 345 mg	: + 315 mg	: -	: -	: -	:
ULMONAIRES	: ? 420 mg	: -	: -	: -	: -	:
RS au pt	: -	: -	: -	: -	: -	:
TION	:	:	:	:	:	:
QUES	: X	:	:	:	:	:

NOTE : Il n'a été observé aucun autre trouble que ceux indiqués.

X Ce malade a réparé une anémie a 2250.000 sous traitement.

Notre expérience de la bléomycine a été enrichie par la possibilité d'examiner des prélèvements de malade sous traitement par la bléomycine dans les services du Docteur KALIS du C.R.L.C. de Reims, et d'une malade du Docteur CLAVEL du Centre René Huguenin de Saint Cloud, dont le Professeur HEWITT avait été chargé de la surveillance histologique, dans le cadre de l'organisation européenne de recherche sur le traitement du Cancer (O.E.R.T.C.) sous l'égide du Professeur Georges MATHE.

Cas A :

Un premier malade Mr C... Jérôme porteur d'un épithélioma de la verge et présentant en outre un psoriasis, fut biopsié à ces deux niveaux une première fois en octobre 1969 (150 mg de bléomycine).

1) Au niveau de l'épithélioma qui était en cours d'affaîssement, l'histologie montre "qu'il n'existe aucun vestige reconnaissable de carcinome mais un volumineux granulome polymorphe, très vascularisé, oedématié et nécrosé où l'on retrouve de nombreuses cellules géantes à corps étrangers".

2) Au niveau du tiers moyen de la jambe droite, sur une plaque de psoriasis amélioré depuis le début du traitement par bléomycine :

"il existe une zone d'hyperplasie épidermique au dessus de laquelle des vaisseaux hyperplasiques sont entourés d'éléments inflammatoires polymorphes. Il faut noter que deux vaisseaux communicants du derme moyen sont presque complètement oblitérés par un thrombus.

L'épiderme ne contient aucune image de nécrose cellulaire".

Ce malade aura un autre contrôle histologique au niveau du 1/3 inférieur de la jambe alors qu'il aura reçu 420 mg de bléomycine pour son épithélioma de la verge, qui au jour du prélèvement (le 12 novembre 1969) aura disparu. Les lésions du psoriasis longtemps peu influencées étaient devenues douloureuses à la palpation et en voie de disparition :

"l'architecture générale du psoriasis est reconnaissable sur une partie de la coupe mais l'épiderme a retrouvé partout sa granuleuse. Il ne contient pas d'exocytose. Il faut noter cependant que l'on retrouve cet

aspect délavé, fait de zones plus ou moins claires dans toute l'étendue de l'épiderme, montrant en partie ce que l'on trouve dans les zones toxidermiques. Les vaisseaux ne présentent pas la dilatation habituelle de la lumière cependant l'endothélium est turgescent avec de gros noyaux. Des éléments inflammatoires polymorphes se voient, assez nombreux, mais dispersés dans de l'oedème autour des vaisseaux du derme moyen ; ils paraissent plus hyperplasiques que les vaisseaux superficiels".

En décembre 1969, une biopsie était effectuée au niveau de l'ancienne lésion de l'épithélioma spinocellulaire de la verge où persistait une zone indurée.

"L'épithélium est frappé presque totalement de nécrose : nécrose incomplète avec conservation partielle des noyaux mal colorés ou hyperchromatiques dans un cytoplasme souvent éosinophile. Cet aspect se voit surtout dans les deux tiers supérieurs de l'épiderme.

La zone basale et suprabasale sont très différentes : les cellules sont mieux reconnaissables leur noyau est souvent volumineux, de coloration d'ailleurs très diverse ; les cytoplasmes sont souvent oedémateux en particulier dans la basale qui se décolle parfois du derme sous jacent par une ébauche de bulle.

Il est difficile de dire si ces cellules basales ou suprabasales sont encore carcinomateuses ou s'il s'agit d'un épithélium normal de régénération".

Cas B :

Mr L... André adressé en décembre 1969 pour biopsie d'un élément tumoral sus-sourcil ier gauche chez un travailleur du goudron présentant une épithéliomatose diffuse de la face.

A la suite d'un traitement par 400 mg de bléomycine, seul cet élément avait été influencé, les autres s'étant améliorés :

"Il s'agit histologiquement d'un épithélioma spinocellulaire dyské-ratosique dont les bourgeons envahissant atteignent la limite inférieure du prélèvement :

Les masses cellulaires présentent moins l'aspect délavé que dans les autres cas traités par la bléomycine. On reconnaît bien les détails cellulaires. Les noyaux souvent en mitose sont reconnaissables.

Fait particulier : on a l'impression que la lyse cellulaire est moins intense dans le carcinome que dans les cellules épidermiques voisines".

Cas C :

Mme D... Alphonsine

A reçu en novembre 1969, 210 mg de bléomycine pour un épithélioma plan cicatriciel du visage :

L'histologie montre l'existence d'un épithélioma basocellulaire à stroma fibreux. Des éléments tumoraux sont encore reconnaissables ; cependant certains groupes cellulaires qui sont certainement épithéliomateux sont pâles et les limites cellulaires à peine reconnaissables.

Il faut noter, non seulement la conservation mais l'hyperplasie des fibroblastes dont les noyaux sont volumineux et le cytoplasme oedémateux. Les vaisseaux sont modérément hyperplasiques.

Cas D :

Mme R... Ezilda

Soignée par 180 mg de bléomycine pour un énorme épithélioma vulvaire, deux éléments suspects sont biopsiés avant une nouvelle cure de bléomycine, en décembre 1969.

"Epithélioma baso-cellulaire caractérisé par de larges bourgeons bordés par une basale en palissade et par des cellules basophiles, mal limitées, ovalaires.

La tumeur, dont le stroma est très fibreux, parait très peu influencée par la bléomycine. Les structures cellulaires sont parfaitement reconnaissables".

Cas E :

Mme A... Marie

Présente en décembre 1969 des lésions érythémato-squameuses des coudes à la suite d'un traitement par bléomycine pour un épithélioma vulvaire.

"L'épiderme est le siège de larges foyers de décoloration presque complète des noyaux et du cytoplasme à partir de la basale ; mais la décoloration de la basale est l'élément le plus frappant.

La granuleuse présente quelques petites interruptions monocellulaires mais il n'y a pas de parakératose. Le derme sous-jacent contient de nombreux capillaires dilatés et hyperplasiques, leur endothélium est souvent très épais, sans monstruosité, ils sont parfois entourés d'un halo-oedémateux et inflammatoire".

Cas F :

Monsieur J... Louis

est adressé en novembre 1969 pour contrôle histologique d'un épithélioma ayant amputé totalement la lèvre inférieure, envahi le menton et le plancher de la bouche. Les résultats à la suite de 175 mg de bléomycine étaient surprenants : disparition des bourgeons néoplasiques mais mutilation très importante.

L'examen des coupes permettait de retrouver l'architecture générale et même de reconnaître la structure de la tumeur.

"Il s'agissait d'un carcinome épidermoïde tantôt bien différencié, mature, tantôt dyskératosique dont les bourgeons plongeaient dans un infiltrat inflammatoire gigantesque, mais tous les éléments néoplasiques paraissaient délavés les noyaux et les cytoplasmes prenaient mal l'hémalun, et les limites cellulaires des éléments dyskératosiques devenaient imprécises."

Cas G. :

Mr J... Alexandre

Epithélioma de la lèvre inférieure, ayant abouti à son amputation par son développement atteignant la région commissurale et une partie de la lèvre supérieure. Après une cure de 475 mg de bléomycine les lésions ont pratiquement disparu, un contrôle histologique est effectué :

"Le fragment prélevé dans une zone cutanée montre un profond recessus à centre corné vestige possible de la tumeur. Cependant, il est revêtu par un épithélium d'aspect presque normal, qui rappelle celui de certains kystes épidermiques. Tout au plus voit-on parfois la basale épidermique dotée de cellules à noyaux volumineux ; mais on ne peut conclure à la malignité de cette dépression résiduelle".

Un peu plus loin un bourgeon épidermique peu profond présente quelques importantes anomalies cellulaires : gros noyaux hyperchromatiques, ces anomalies pouvant d'ailleurs n'être que des signes de souffrance cellulaire.

En effet, encore plus loin de la cavité, on est frappé par les signes de souffrance de la basale de l'épiderme normal, dont les noyaux sont volumineux, mal limités, turgescents et parfois hyperchromatiques. Le derme profond, bouleversé est rempli de vaisseaux très dilatés, sanguins et surtout lymphatiques. Le collagène élastosique disparaît presque totalement dans des zones d'oedème.

Cas H :

Monsieur L... Jules

Lésions érythémato-squameuses des coudes chez un sujet indemne de psoriasis, traité par 510 mg de bléomycine pour métastases ganglionnaires d'un épithélioma de la lèvre avec un résultat local parfait.

La biopsie effectuée en décembre 1969 montre :

"une hyperkératose importante, alternant des zones d'orthokératose et de parakératose, et recouvrant un épiderme hyperplasique dont la granuleuse est épaisse. Le corps muqueux et la basale sont d'aspect presque normal, quelques noyaux cependant sont effacés. Le derme très congestif, est oedémateux à la surface, et les fibroblastes sont abondants autour des capillaires verticaux hyperplasiques.

Conclusion : Lésion discrète, pratiquement non nécrotique, mais à prédominance hyperplasique et hyperkératosique, avec hyperplasie vasculaire et fibroblasique considérable dans le derme".

Cas I :

Mme M... (malade du Dr CLAVEL)

Présente, sous traitement par bléomycine, une stomatite et un épaissement cutané important, douloureux des coudes :

la biopsie montre :

"Un épiderme décollé du derme. Ce décollement ne contient pas d'éléments inflammatoires ; et il n'existe dans le derme sous-jacent, que peu de cellules inflammatoires : des polynucléaires souvent pycnotiques, dans un halo d'oedème modéré autour des capillaires hyperplasiques. Le décollement bulleux est moins précis que dans l'érythème polymorphe ; il reste quelques cellules basales, attachées au derme papillaire et des cellules basales décollées semblent souvent arrachées. L'épiderme est relativement peu altéré. Cependant on constate alternativement des zones d'hypochromie nucléaire et des zones de nécrose cytoplasmique dans le corps muqueux.

La granuleuse existe mais quelques unes de ces cellules perdent totalement par place leur kératinisation, d'où un aspect piqueté.

Au-dessus, la couche cornée est épaisse, orthokératosique, mais dissociée. A la périphérie de la bulle l'épiderme est plus altéré, largement décollé, oedémateux et présentant parfois une éosinophilie, comme un corps hyalin ou une dyskératose".

Cas J :

Monsieur N... Félix (décembre 1969)

A reçu 300 mg de bléomycine pour un épithélioma spino-cellulaire semblant encore évolutif de la main :

"La coupe intéresse une lésion invaginée, à centre corné, autour de laquelle une prolifération épidermique en profondeur, conserve encore quelques signes de malignité : bourgeons contenant quelques grandes cellules dont plusieurs sont dyskératosiques.

Cependant on voit très peu de monstruosité, et la plupart des noyaux reconnaissables de cette zone sont pâles, délavés ; tout le reste du fragment n'est pas identifiable en tant que carcinome épidermoïde, mais pourrait être aussi bien une hyperplasie épithéliomateuse. Le stroma est fibreux, riche en fibroblastes et en néovaisseaux."

REVUE DE LA LITTÉRATURE

-O-O-O-O-O-O-O-O-O-

I - Introduction

Née au Japon, la bléomycine a été expérimentée cliniquement pour la première fois dans ce pays.

Dès 1965, elle fut confiée à un urologue, le Dr T. ICHIKAWA, qui essuya d'abord des échecs dans le traitement des cancers de la vessie, de la prostate, du rein, et du testicule ; jusqu'au jour où il observa "a dramatic effect" sur un cancer du pénis (8).

Cet auteur décida alors de tester la bléomycine sur des épithéliomas spinocellulaires considérant l'action de la bléomycine comme "spécifique contre les épithéliomas spinocellulaires (10).

Ce premier malade eut une amélioration dès la dose de 70 mg, guérit complètement pour une dose totale de 880 mg, mais une troisième cure de bléomycine de "sécurité" fut entreprise et alors que la dose totale atteignait 1 gramme, une pneumonie se développa, qui fut mortelle (11).

Ce malade, de 73 ans, fut donc le premier bénéficiaire, et la première victime, et devait attirer très fortement l'attention sur la nécessité d'une surveillance pulmonaire très rigoureuse et ce d'autant plus que le malade est âgé.

- L'expérimentation clinique devait alors se poursuivre dans divers hôpitaux japonais. En 1969, la réunion d'observations recueillies dans 15 universités et centres de recherches aboutissait à un total de 145 cas d'utilisation de la bléomycine, dans le domaine de la dermatologie, dans des applications carcinologiques et autres (27).

Entre temps , les applications de la bléomycine avaient débordé le domaine dermatologique puisque au 6ème congrès de l'association

japonaise pour la thérapeutique du cancer (1968), T. HIROKAWA présenta une étude statistique portant sur 468 cas dont 150 provenaient des services de dermatologie, 80 d'urologie, 66 de stomatologie, 19 étaient des cancers pulmonaires et 17 des cancers de l'oesophage (38).

- Une étude clinique expérimentale était menée en France du premier juillet 1969 au 15 décembre 1969 par le "Clinical Screening Group" de l'organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer (O.E.R.T.C.) (21). cette étude a porté sur 237 malades cancéreux, l'analyse des résultats de 21 cas de cancers cutanés ou des muqueuses était reprise et détaillée par ailleurs (14). Notre revue se fondera essentiellement sur ces deux grandes études statistiques.

II - Les indications dermatologiques et les résultats :

Les indications ont été dégagées peu à peu par les auteurs japonais, la statistique de l'O.E.R.T.C. ne comprend que des indications carcinologiques du fait de sa vocation particulière.

A - Pour la statistique japonaise :

a) dans le domaine carcinologique :

- 83 cas d'épithéliomas spinocellulaires :

- 49 bons et très bons résultats

- 21 épithéliomas basocellulaires :

- 6 bons et très bons résultats

- 8 mélanomes malins :

- 1 très bon et 1 bon résultat

- 2 lymphomes malins :
 - 1 très bon résultat
- 4 sarcomatoses :
 - 4 bons résultats
- 3 dermatofibrosarcomes :
 - 1 bon résultat
- 5 mycosis fongoïdes :
 - 5 très bons et bons résultats
- 2 réticuloses cutanées :
 - 1 très bon résultat
- 5 métastases cutanées :
 - 1 bon résultat

b) parmi les états "précancéreux" :

- 5 maladies de Paget :
 - aucun bon résultat
- 1 maladie de Bowen :
 - 1 bon résultat
- 1 leucoplasie :
 - 1 très bon résultat

c) enfin d'autres indications :

- deux cas de verrues disséminées :
 - 2 très bons résultats
- Une épidermodysplasie verruciforme : léger effet favorable
- Une érythrodermie secondaire : léger effet favorable

Les effets thérapeutiques les plus remarquables sont obtenus dans les épithéliomas spinocellulaires, dans les états précancéreux, et les verrues vulgaires (bien que ces cas soient peu nombreux).

En deuxième rang viennent les épithéliomas basocellulaires et les mélanomes. Les autres cas répondent peu au traitement.

- Les tumeurs guéries sans récurrence avaient reçu en moyenne 420 mg
- celles qui ont récidivé avaient reçu 300 mg.

Les auteurs conseillaient dans les épithéliomas spinocellulaires, si ceux-ci persistaient après 300 mg, un traitement additionnel de 100 mg, ou une résection chirurgicale si elle était possible.

B - Pour la statistique française (14)

- pour 10 cancers cutanés : 6 bons et très bons résultats
- pour 8 cancers des muqueuses : 5 bons et très bons résultats
- 8 fois sur 10 la bléomycine fut active sur des localisations primitives du revêtement cutané
- 7 fois sur 8 dans les localisations muqueuses
- 1 seul mélanome malin sur 3 étudiés a réagi à la thérapeutique favorablement, bien qu'incomplètement.
- d'autre part, il est à noter la disparition d'une verrue vulgaire, évoluant d'une façon contemporaine à un cancer. Deux lichens buccaux ne furent pas modifiés. Un psoriasis fut blanchi pour une dose totale de 420 mg (nous reviendrons sur cette observation (15)).

C - En dehors de ces deux grandes statistiques :

1) Dans la littérature japonaise on remarque en outre :

- l'utilisation de la bléomycine dans le traitement de 3 kératoacanthomes avec disparition complète sans "récidive" pour des doses de 120, 210 et 270 mg, ainsi qu'une réduction de 80 % d'un hémangio-endothéliome (7).

On trouve également le rapport d'un cas de xéroderma pigmentosum dégénéré au niveau du dos du nez, déjà traité par radium thérapie, associé à une leucémie avec anémie, 600 mg de bléomycine ont été administrés; la lésion a guéri sans récurrence à 7 mois (27).

2) En France

Un résultat remarquable dans un cas de réticulose histiocytaire (4)

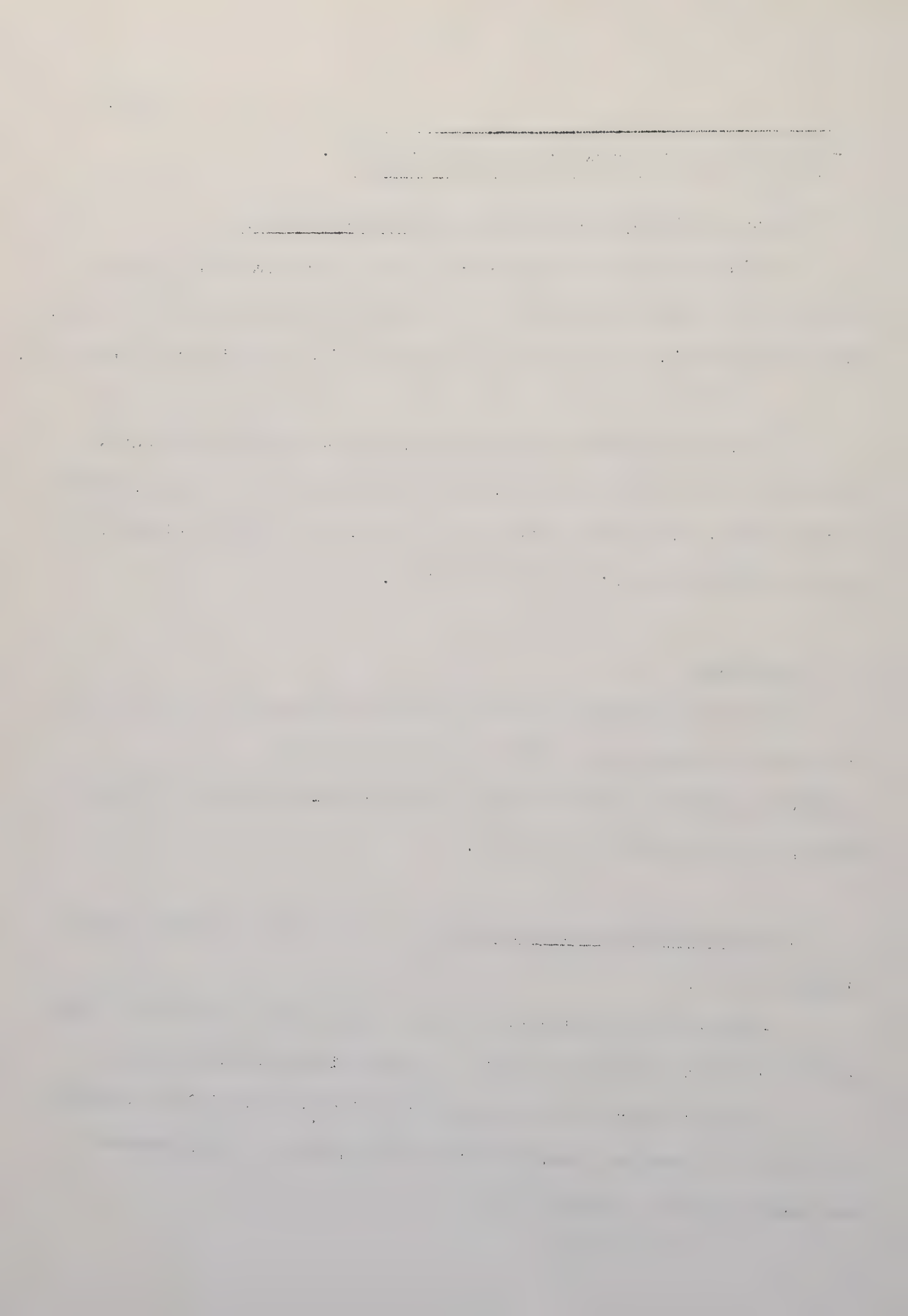
- et 5 bons résultats sur 7 réticuloses malignes (3)

- enfin un excellent résultat dans un cas de réticulo-sarcomatose disséminée, à localisation cutanée (18).

3) D'autres indications possibles ont été étudiées, en nombre généralement réduit :

- guérison par applications locales d'un onguent contenant 0,1 pour cent de bléomycine pendant un mois, de végétations vénériennes (11)

- dans un autre cas ces applications locales ont dû être complétées par 90 mg de bléomycine intraveineuse (une injection de deux ampoules par semaine durant 3 semaines) (11)



- il a été rapporté également de très bons résultats obtenus sur des végétations vénériennes (10), et des kératoses séniles, par injections "in situ" en différents points de la lésion, chaque semaine, de 1 mg de bléomycine, avec un total maximum de 10 mg (39).

- de même à la suite d'une cure de 105 mg de bléomycine par voie intramusculaire, il y a eu régression d'un papillome vénérien (13).

- de petits épithéliomas de la peau ont été traités avec succès par injections de bléomycine "in situ" (37).

- le même auteur fait état de guérisons de psoriasis avec des doses allant de 45 à 90 mg de bléomycine.

- à la suite de deux auteurs japonais O. FUGI et M. TAQUECHI qui avaient signalé l'action favorable de la bléomycine sur le psoriasis B. KALIS et collaborateurs (15) ont rapporté une guérison complète, sans récurrence à 4 mois d'un psoriasis contemporain d'un épithélioma de la verge, guéri par 420 mg de bléomycine.

- les coupes histologiques correspondantes à ce malade ont été examinées dans l'additif clinique (Cas n°A).

III - Les effets secondaires de la bléomycine rapportés dans la littérature :

Là encore nous nous fonderons essentiellement sur les deux grandes statistiques japonaise et française pour dégager les "remarquables" effets secondaires, qui accompagnent souvent les remarquables effets thérapeutiques. Il ressort de l'étude japonaise (27) qu'il existe des incidents courants, et des accidents rares mais pouvant être mortels :

A - Les incidents les plus fréquents :

- 33 % d'Anorexie (début vers 100 mg)
- 27 % de clochers thermiques (début vers 100 mg)
- 27 % de chute des cheveux (début vers 250 mg)
- 25 % de pigmentations cutanées (début vers 250 mg)
- 20 % de décoloration des ongles (début vers 250 mg)
- 10 % d'apathie (début vers 100 mg)
- 6 % de fibroses pulmonaires (début vers 500 mg)
- 2 % de stomatites (début vers 150 mg)

Ces chiffres sont très proches de ceux obtenus statistiquement par I. HIROKAWA, étude regroupant 468 cas de tumeurs variées, traitées par la bléomycine (38).

On peut aussi classer comme la statistique de l'O.E.R.T.C. les effets secondaires en manifestations immédiates et tardives :
sur 237 malades (21).

B - Les réactions immédiates :

- hyperthermie : voie intraveineuse 50 pour 100
voie intramusculaire 10 pour 100

Les clochers peuvent peu à peu diminuer d'intensité

- nausées, vomissements : 5 pour 100
- douleurs parfois au lieu d'injection
- rashs cutanés : 10 pour 100 (3 heures à la suite de l'injection)
- urticaires : 5 pour 100 dans ce cas elles ont tendance à per-

sister longtemps et il y a risque d'œdème laryngé (14).

C - Les réactions secondaires :

- Stomatites ulcéreuses : rappelant celles du méthotrexate : 20 pour 100 mais elles sont ici plus nombreuses du fait de la fréquence avec lesquelles elles surviennent lors d'administration intraartérielle pour cancer de la sphère O.R.L. (21).
- l'alopecie : 20 pour 100 des malades, survient vers 300 mg
- les lésions cutanées très particulières, au niveau des mains, du coude, des genoux, des points d'appuis. Au début, il s'agit de sensation de gonflement douloureux, avec une teinte rosée ou lilacée de la pulpe des doigts, et douleur à la pression. Ces lésions deviennent peu à peu érythématosquameuses et pigmentées, parfois franchement hyperkératosiques (plante des pieds, coudes, genoux où elles peuvent être psoriasiformes). Ces manifestations apparaissent généralement vers 150 mg (14) (37).

Ces lésions peuvent évoluer sous des aspects de pseudo-érythèmes polymorphes avec bulles et parfois cocardes (14). Il existe des lésions eczématiformes (15) d'autres, par la nette limitation de leurs lésions, ont pu faire évoquer l'aspect de cicatrices de flagellation (18).

L'aspect histologique (15) (18) (21) dont on peut trouver quelques exemples dans l'étude clinique (cas n°1, E,H,I) est celui d'une toxidermie, l'épiderme prenant progressivement un aspect "délavé" avec hyperplasie des vaisseaux du derme et turgescence des cellules endothéliales, l'épiderme est souvent hyperplasique et hyperkératosique. Ces lésions surviendraient de façon plus rapide et plus intense chez les alcooliques, les femmes seraient également plus sensibles (37). L'administration de glutathiol en intramusculaire ou de colchimax et de plastenan serait capable de faire tomber le pourcentage des accidents cutanés de 40 à 10 pour 100 et d'éviter les complications pulmonaires (37).

- Les fibroses pulmonaires :

Manifestation secondaire la plus grave, nous avons vu qu'elles n'apparaissent généralement pas en dessous de 500 mg (27). Elles se manifestent par une dyspnée avec un tableau radiologique de pneumopathie d'une ou des deux bases. Elles commandent l'arrêt du traitement (38) car elles évoluent très rapidement vers la fibrose pulmonaire.

Sur les 237 malades de la statistique de l'O.E.R.T.C., 8 cas ont été rapportés, dont 5 mortels (21).

Elles surviennent de façon plus précoce chez les personnes âgées ou présentant des anomalies pulmonaires préalables (38).

- un malade porteur d'une silicose du poumon, âgé de 69 ans a reçu sans incident 120 mg de bléomycine pour une tumeur du plancher buccal qui a guéri (31) (32).

Les troubles psychiques surviennent généralement au bout de longues cures, ils sont à note dépressive, avec parfois désorientation, mutisme (21) et peuvent aboutir à une véritable sidération de l'état général (3).

- mais la bléomycine présente deux atouts qui la détachent nettement des antimitotiques jusqu'alors utilisés : elle ne possède pas de toxicité hématopoïétique, elle ne déprime pas les défenses immunologiques (21).

- tous les signes d'intolérance disparaissent plus ou moins rapidement à l'arrêt du traitement, l'alopécie se répare dans les 23 mois qui suivent (14), les cheveux repousseraient plus drus et d'abord frisés (37).

C O M M E N T A I R E S

-O-O-O-O-O-

La décision d'entreprendre un traitement chimiothérapique d'un cancer cutané est le plus souvent le fruit d'une concertation. Il revient souvent au clinicien, au chirurgien et au radiothérapeute réunis, le soin de déterminer ensemble l'attitude thérapeutique. D'ailleurs les résultats obtenus par les uns ou les autres peuvent entraîner un changement d'attitude secondaire.

C'est cet esprit qui a primé dans le choix des malades susceptibles de bénéficier de la bléomycine dans le cadre de l'expérimentation menée par l'O.E.R.T.C. (14) (21).

Les problèmes d'espèce mis à part les grandes indications de la bléomycine paraissent aujourd'hui dégagées.

T. ICHIKAWA écrivait au début de l'expérimentation clinique (10), qu'il n'avait pas eu peur de risquer de devenir la risée du monde entier en utilisant le terme de "spécifique des épithéliomas" au sujet de la bléomycine.

Sans en rire, on peut quand même constater que depuis, la bléomycine, a montré une certaine action sur des tumeurs variées pas forcément épithéliomateuses (21). C'est ainsi que trois notions ressortaient du travail du groupe de Screening Clinique de l'O.E.R.T.C. (21).

- Certaines tumeurs : sein, ovaire, étaient sensibles à la bléomycine, mais moins qu'aux composés chimiothérapiques antérieurs.
- d'autres tumeurs étaient au moins aussi sensibles à la bléomycine, qu'aux meilleures chimiothérapies antérieures : c'est le cas des dysembryomes, des carcinomes du testicule, des cancers du carrefour aéro-digestif supérieur, et du mycosis fongoïde.

- la bléomycine se trouve être active sur certaines tumeurs qui n'étaient que peu ou pas sensibles aux meilleures chimiothérapies antérieures dont beaucoup dans le domaine de la dermatologie.

Les cancers spinocellulaires de la peau, de la verge, de la vulve, de l'oesophage, du col utérin, le mélanome, le mycosis fongoïde.

Parmi ceux-ci les cancers de la peau, de la verge et les mycosis fongoïde, peuvent subir des rémissions apparemment complètes (21).

Il s'agit donc bien d'une acquisition nouvelle (10).

Des études comparées dans le domaine des cancers de la tête et du cou ont montré la supériorité de la bléomycine par rapport aux autres chimiothérapies jusqu'alors utilisées (25).

La bléomycine s'est de plus trouvée active là où ces mêmes chimiothérapies avaient échoué, ce qui montre au passage l'absence de résistance croisée (21).

- le problème des associations thérapeutiques, soit en même temps soit à posteriori, semble plus délicat à trancher :

- pratiquement tous les auteurs s'accordent actuellement pour déclarer que l'irradiation antérieure est défavorable à l'action de la bléomycine.

Se basant sur le fait que la radiothérapie fractionne les chaînes d'A.D.N., qui doivent ensuite être reconstituées dans le processus de réparation et sachant que la bléomycine entrave ce processus, K. TAKEDA (29) et K. HIGUCHI (7), ont utilisé de façon contemporaine, irradiation et bléomycine à des doses inférieures aux doses isolées avec de bons résultats.

- Faut-il ou non associer un traitement complémentaire à la suite d'une chimiothérapie ?

Là encore chaque cas repose le problème, la chimiothérapie peut-être le premier stade indispensable à la cure ou la dernière issue, le problème ne se pose alors pas. Mais devant une lésion apparemment guérie ou très améliorée, à tel point que l'on espère qu'une guérison surviendra après arrêt du traitement que faire ? En l'absence de recul suffisant, comme l'a écrit G. MATHE et coll. (21), il faut considérer que la bléomycine obéit comme les autres agents de la chimiothérapie à la règle de la cinétique de premier ordre.

L'étroite surveillance en cas de guérison clinique et histologique s'impose donc, la main armée, un traitement complémentaire chirurgical ou radiothérapique permettront de jouer la carte de la "relative" sécurité en cas de doute (1) (24).

Les deux cas carcinologiques que nous avons étudiés ont subi un traitement complémentaire.

- pour la cancer de la verge (cas n°1) un traitement radiothérapique puis chirurgical le contrôle histologique post-chirurgical nous permettrait d'être satisfait, mais la persistance d'une adénopathie inguinale, dont la lymphographie n'a pas permis d'affirmer la malignité, doit suggérer quelques réserves.

- pour le cancer (cas n°2) vulvaire l'avenir reste sombre étant donné les antécédents, la multiplicité des échecs thérapeutiques et l'impossibilité actuelle de cure radicale, la cure complémentaire par radiumthérapie vaginale n'a permis que le passage de la classe IV à la classe III, sans amélioration vulvaire.

- la bléomycine a-t-elle droit de cité dans la thérapeutique locale des "précancéroses" cutanées ?

Là encore nous manquons de recul mais l'ensemble des résultats cliniques semble très proche de ceux de la N- desacétylthiocolchicine et de ceux de la 5-fluorouracile (2) (30) ces deux produits ayant prouvé leur efficacité dans ce domaine.

- la thérapeutique locale des épithéliomas cutanés par la bléomycine risque de se heurter aux mêmes difficultés que les deux corps précédemment cités : épithélialisation en surface, apparence de guérison, avec extension lente en profondeur tandis que la tumeur se "dévergonde" en devenant moins différenciée (et donc moins sensible à la bléomycine) (2).

Parmi les 4 cas de kératoses (cas 6,7,8,9) (dont une dégénérée en épithélioma pagétoïde (6), il y a eu quatre cas de résultats provisoires excellents, nous manquons de recul pour juger d'une façon définitive.

L'intérêt de la bléomycine dans ces cas est la souplesse de son utilisation : en pommade ou / et en infiltrations, bien que cette dernière voie est souvent douloureuse. Cette souplesse a cependant un revers, les malades risquant de négliger leur traitement, pensant que ce qui se soigne avec une pommade ne peut être bien grave et ne pouvant se fier qu'à l'aspect extérieur de leurs lésions. C'est pourquoi dans ces cas la surveillance doit être particulièrement vigilante.

La pommade a donné quelques inflammations regressant spontanément à la suspension de quelques jours du traitement.

- les végétations vénériennes peuvent-elles être traitées par la bléomycine ?

A première vue cela semble un peu prendre un marteau pour écraser une mouche ! Mais en réalité il y a des végétations vénériennes résistantes de façon farouche qui finissent par rendre la vie insupportable aux malades qui en sont porteurs.

En examinant la statistique portant sur 102 cas d'effets secondaires de la bléomycine (27) on s'aperçoit :

1° qu'en restant en dessous de la dose de 100 mg les seuls incidents à redouter vraiment sont :

- la fièvre (25 %) et les nausées (8 %)

On a vu que certaines précautions permettaient de lutter contre ces incidents mineurs

2° qu'entre 100 mg et 200 mg s'ajoutent les risques :

- d'anorexie (30 %), d'état dépressif (10 %), de céphalées (10 %) et de stomatites (2 %).

Mais quelques personnes relativement sensibles pourront dès 150 mg, présenter des troubles cutanés du type secondaire.

3° Au delà de 200 mg il semble bien que la taille du marteau augmente sérieusement ce que seule une grosse mouche justifierait !

Il faut bien évidemment résister à la tentation de traiter ainsi des végétations vénériennes de la grossesse étant donnée l'action tératogène possible du produit (17).

Les deux cas de végétations vénériennes traitées par voie générale ont donné :

- un bon résultat (cas n°4) mais sans disparition complète des lésions qui étaient énormes au départ et qui sont devenues accessibles aux thérapeutiques classiques. La dose de 135 mg nécessaire peut être considérée comme "raisonnable".

La tolérance a été parfaite.

- pour le 2ème cas (n°5) une dose faible (52,5 mg) bien supportée, n'a donné qu'un résultat incomplet, la tolérance ayant été excellente.

Ces résultats sont proches de ceux publiés (13) (24) à des doses proches, mais la voie intralesionnelle avec des doses totales inférieures à 10 mg a été proposée (39) avec d'excellents résultats, sans que l'auteur fasse mention de phénomènes inflammatoires ou douloureux.

Cette même technique serait applicable aux verrues vulgaires, le seul cas traité de cette façon (n° 10) (à concentrations supérieures il est vrai) a présenté des phénomènes douloureux et irritatifs avec un bon résultat quant aux lésions.

- Bléomycine et psoriasis ? B. KALIS et coll. écrivent :

"On peut se demander si la bléomycine est le traitement de choix du psoriasis, la réponse à cette question est encore prématurée" (15).

On peut être amené à se poser une autre question en retour, bien que ne possédant pas le recul nécessaire : comment concilier le traitement d'une maladie chronique avec la prise d'un médicament qui ne semble pas pouvoir être pris de façon chronique aux doses suffisantes ?

Peut être cette question est-elle pessimiste et l'association avec d'autres produits tels que le méthotrexate ou avec des immunodépresseurs permettra-t-elle de réduire suffisamment les doses et d'espacer d'une façon convenable les cures.

Pour les deux cas de psoriasis traités par voie générale :

- le premier cas (n° 4) n'a réagi que lentement à la cure de bléomycine. Ce fait déjà signalé (15) s'est accompagné d'une guérison incomplète et temporaire, les 135 mg de la cure sont sans doute insuffisants pour obtenir une guérison totale à 4 mois, celle-ci ayant été décrite pour une dose totale de 420 mg (15).
- le deuxième cas (n° 5) a reçu 90 mg de bléomycine sans que ses lésions paraissent modifiées.
- Quant à la tolérance du produit elle a été excellente 3 fois sur 5 (52,5, 90 et 135 mg). Les effets secondaires observés l'ont été dans les deux cas ayant dépassé 300 mg de bléomycine au total.

L'alerte pulmonaire observée (cas n°1) semble un phénomène intercurrent, la radiographie pulmonaire ne s'étant pas modifiée et la cure ayant été poursuivie sans problème.

On notera d'excellente tolérance hématologique :

- un traitement de 450 mg de bléomycine (cas n° 1) n'ayant pas empêché la réparation d'une anémie à 2.700.000 globules rouges.
- un autre traitement entrepris alors que le nombre de globules rouges de 2.950.000 et celui des globules blancs de 1700 a permis l'attente de la remontée de la numération formule sanguine et la reprise du traitement antérieur par les immunodépresseurs.

CONCLUSION

La bléomycine nous a donné les résultats que nous étions en droit d'attendre à la suite des premières publications japonaises.

Sa place dans le traitement des cancers de la peau et plus particulièrement des épithéliomas spinocellulaires est indéniable. Les statistiques font mal ressortir l'efficacité parfois surprenante de ce produit qui peut en quelques injections renverser une situation qui aurait pu être jugée irrémédiablement compromise.

Les auteurs japonais parlent alors "d'action dramatique" de la bléomycine, nous ne possédons pas à notre connaissance d'adjectif équivalent.

On peut supposer que la bléomycine constitue à cette heure une "meilleure approche" du traitement des cancers cutanés, et une étape importante de la recherche d'une étroite sélectivité de la chimiothérapie anticancéreuse.

Vu le Président de Thèse

Pr. J. HEWITT

Vu le Président de l'U.E.R

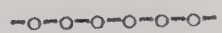
Pr. F. DELBARRE

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de PARIS

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E



- P. BANZET, C. JACQUILLAT

"A propos de 20 cas de tumeurs malignes cutanées traitées par polychimiothérapie régionale intraartérielle associée à la chimiothérapie générale et à un geste chirurgical"

1967, Mémoires de l'Académie de CHIRURGIE,
93, pp 254 - 262.

- A. BASSET, E. CROSSHANS et J. MALLEVILLE.

"Notre expérience de la chimiothérapie locale des précancérose cutanées et des kérato-acanthomes".

1970, Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.
77, n°1, pp 116 - 117

- C. DEBAST et N. MARAMIE.

Discussion de l'article de R. DEGOS, F. DANIEL, M. LARREGUE, C. DAS, Mme H. DUTERQUE.

1970, Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.
77, n°2, page 203.

- R. DEGOS, P. DANIEL, M. LARREGUE, C. DAS, Mme M. DUTERQUE.

"Début de notre expérience de la bléomycine dans le traitement des affections malignes de la peau".

1970, Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.
77, n°2, pp 199 - 203.

5 - H. FUJITA

"Studies on concentration of bléomycin in blood, urine, and tissues".

1968, Communication faite au

"6 th Congress of Japan Society for chemotherapy". 10 - 11 mai 1968.

6 - H. FUJITA, K. KIMURA

"Blood level, tissue distribution, excretion and inactivation of bleomycin"

1969 Communication faite au "6 th International Congress of Chemotherapy"
10 - 15 août 1969, TOKYO, University of TOKYO Press.

7 - K. HIGUCHI

"Chemotherapy of skin cancer by bleomycin".

Communication faite au "6 th International Congress of Chemotherapy".

10 - 15 août 1969 - TOKYO

8 - T. ICHIKAWA, H. UMEZAWA, K. MATSUMOTO

"Clinical study of a new antitumor, antibiotic, bleomycin (preliminary report)"

1967, Comptes-rendus du "4 th International Congress of Chemotherapy"

Vienne 1967, A. IV, pp 4 - 35.

9 - T. ICHIKAWA, A. MATSUO, K. YAMAMOTO, M. TSUBOSAKI, T. KAIHARA, K. SAKAMOTO, H. UMEZAWA.

"Biological studies on bleomycin A".

1967, J. Antib. 20, (A), pp 149 - 155.

10 - T. ICHIKAWA.

"Bleomycin, a new antitumor antibiotic, as a specific against the squamous cell carcinoma".

1969, Jour. of JAP. Med. Ass.

61, pp 487 - 497

11 - T. ICHIKAWA, I. NAKANO, I. HIROKAWA.

"Bleomycin treatment of the tumors of penis and scrotum".

1969, Jour. of Urol. 102, pp 699 - 707.

12 - M. ISHIZUKA, H. TAKAYAWA, T. TAKEUCHI, H. UMEZAWA.

"Activity and toxicity of bleomycin".

1967, J. Antib. 20, (A), pp 15 - 24.

13 - M. ITO, H. NOMURA.

"Experience of clinical trials on bleomycin in the field of gynecology"

Communication faite au "Franco Japanese Research Meeting on bleomycin".

20 août 1969, TOKYO.

- 14 - B. KALIS, A. CATTAN, J. HEWITT, C. POURNY, N. TOURNEUX, C. CHARDON, H. LEPPERRE.
Traitement par la bléomycine de certains cancers de la peau et des muqueuses".
1970, Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.
77, n°2, pp. 191-198.
- 15 - B. KALIS, A. CATTAN, C. POURNY, C. CHARDON et F. MAUPOUX
"Traitement par la bléomycine d'un épithélioma de la verge chez un psoriasisique".
1970, Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.
77, n°3, pp 314-315;
- 16 - G. KOYAMA, H. NAKAMURA, Y. MURAOKA, T. TAKITA, K. MAEDA, H. UMAZAWA.
"The chemistry of bleomycin II the molecular and crystal structure of a sulfur containing chromophoric amino-acid".
1968, TETRAHEDRON letters
44, pp 4635-4638
- 17 - A. MATSUOA, K. MIYAMOTO, H. ISHIBASRI, O. YOSHIOKA, M. TSUBOZAKI
"Effect on fetus and peculiar toxicity of bleomycin".
Rapport d'expertise.
- 18 - G. MOULIN, B. FIERE, A. BEYVIN
"Pigmentation cutanée par la bléomycine"
1970, Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.
77, n°2, p 293-296
- 19 - K. NAGAI, H. YAMAKI, H. SUZUKI, N. TANAKA, H. UMEZAWA.
"The combined effects of bleomycin and sulfhydryl compounds on the thermal denaturation of D.N.A."
1969, Biocim. Biophys. Acta.
179, pp 165-171
- 20 - K. NAGAI, H. SUZUKI, N. TANAKA, H. UMEZAWA.
"Decrease of melting temperature and single strand scission of D.N.A. by bleomycin in the presence of 2 mercaptoethanol"
1969, The Journal of Antibiotics
XXII II, pp 569-573.

- 21 - TRAVAIL DU GROUPE DE SCREENING CLINIQUE DE L'ORGANISATION EUROPEENNE DE RECHERCHE SUR LE TRAITEMENT DU CANCER (O.E.R.T.C.)
1970, Thérapeutique (Semaine des Hôpitaux)
8, pp 755-762.
- 22 - A. RIVENZON, M. RIVENZON
"Paul Ehrlich, son oeuvre histologique, hématologique et oncologique".
1968, Biol. Med.
4, pp 305-322.
- 23 - H. SUZUKI, K. NAGAI, H. YAMAKI, N. TANAKA, H. UMEZAWA
"Mechanism of action of bleomycin studies with the growing culture of bacterial and tumor cells".
1968, J. Antibiotics
Ser. A, 21, pp 379-386.
- 24 - M. SUZUKI, A. MURAI, T. WATANABE, O. NUNOKAWA.
"Treatment of female genital carcinoma with the antitumor antibiotic bleomycin"
Communication faite au "6th International Congress of Chemotherapy"
TOKYO, Août 1969, University of TOKYO Press p. 5
- 25 - Y. SUZUKI, H. MYAKE, M. SAKAI, Y. INUYAMA, H. MATSUKAWA
"Bleomycin in malignant tumors of head and neck"
1969, KEIO J. Med.
18, pp 153-162
- 26 - H. SUZUKI, K. NAGAI, E. AKUTSU, H. YAMAKI, N. TANAKA, H. UMEZAWA
"On the mechanism of action of bleomycin strand scission of D.N.A. caused by bleomycin and its binding to D.N.A. in vitro"
1970, Journ of antibiotics
23, pp 473-480.
- 27 - K. TAKEDA, Y. SAGAWA, T. ARAKAWA
"Clinical and experimental studies on a new antitumor agent, bleomycin in Dermatological application"
Communication faite au "6 th Congress of Japan Society for cancer therapy
Oct. 1968.

28 - T. TAKITA, K. MAEDA, H. UMEZAWA, S. OMOTO, S. UMEZAWA.

"Chemistry of bleomycin III : the sugar moieties of bleomycin A₂"

1969, Journ. of Antibiotics

22, pp 237-239

29 - K. TAKEDA

"Treatment of skin cancer with bleomycin"

Department of Dermatology, Tokushima

University college of Medicine (A paraitre)

30 - J. THIVOLET, M. CHABANON, H. PERROT.

"Utilisation de la pommade au 5 fluoro-uracile, indications et limites"

1970, T 77, n°1, pp 112-115

31 - T. UENO

"Clinical experiences with bleomycin administration in patients with oral cancer".

1969, Progress in antimicrobial and anti-cancer chemotherapy, Proceeding of the 6 th International Congress of Chemotherapy

University of TOKYO Press;

pp 35-50 - 10-15 Aout 1969 TOKYO

32 - T. UENO

"Résultats cliniques du traitement par la bléomycine du carcinome à cellules squameuses de la cavité orale"

1970, Actua, 2, n°28, pp 55 - 59

33 - H. UMEZAWA, Y. SUHARA, T. TAKITA, K. MAEDA

"Purifications of bleomycins"

1966, J. Antib. 19, (A) pp 210-215

34 - H. UMEZAWA

"Fundamental studies on bleomycin"

Institute of microbial chemistry, Departement of antibiotics, National Institute of Health, Institute of applied microbiology, Univ. of Tokyo.

35 - H. UMEZAWA, M. ISHIZUKA, K. MAEDA, T. TAKEUCHI

"Studies on bleomycin"

1969, Cancer. V 20, n°5, pp 891-895

36 - H. UMEZAWA, T. TAKEUCHI, S. HORI, M. ISHIZUKA

"Studies of mechanism of antitumor effect of bleomycin"

A paraître dans Inten. J. Cancer

37 - M.L. WICART

"Bléomycine et ses phénomènes cutanés"

1970, Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.

77, n°2, p 198-199

38 - X.

"Un antibiotique, antitumoral : la bléomycine, compte rendu du Xeme Congrès International sur la cancer, Houston 22-29 mai 1970 (V)

1970, Médecine et hygiène

28, n° 927, pp 1201-1206

39 - X.

"New bleomycin therapy"

Japan Medical Gazette

July 20, 1970, n°7, pp 9-10.

